

# ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (экспериментальное исследование)

Н. А. Горенкова, И. В. Назаренко, А. В. Волков, М. Ш. Аврущенко,  
Г. Б. Лапа\*, Г. И. Ковалев\*, Л. В. Молчанова

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, ГУ НИИ фармакологии РАМН\*

## Postresuscitative Integrative Cerebral Disorders as a Sign of Encephalopathy: Experimental Study

N. A. Gorenkova, I. V. Nazarenko, A. V. Volkov, M. Sh. Avrushchenko,  
G. B. Lapa, G. I. Kovalev, L. V. Molchanova

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;  
Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Изучали влияние перенесенной 12-минутной клинической смерти на врожденные и приобретенные формы поведения, содержание биогенных аминов, состав и численность нейрональных популяций в некоторых областях мозга белых крыс. Показано, что в постреанимационном периоде у животных на фоне внешне восстановленного неврологического статуса происходят изменения эмоциональной реактивности и ориентировочно-исследовательской реакции, нарушения процессов обучения и памяти, снижение физической выносливости и болевой чувствительности. Эти процессы сопряжены с изменениями содержания серотонина и норадреналина во фронтальной коре головного мозга, дофамина и серотонина в стриатуме, некоторых биохимических показателей плазмы крови, а также с выпадением нейронов в секторе CA1 гиппокампа и в латеральной области мозжечка.

The impact of 12-minute clinical death on congenital and acquired behaviors, the content of biogenic amines, the composition and size of neuronal populations in some regions of the albino rat brain were studied. It was shown that there were postresuscitative changes in emotional responsiveness and position-finding and explorative reactions and impairments in learning and memory processes, and decreases in physical endurance and algesia. These processes were associated with the changes in the levels of serotonin and noradrenalin in the frontal cortex of the brain, in those of dopamine and serotonin in the striatum, in some plasma biochemical parameters, and loss of neurons in the sector CA1 of the hippocampus and in the lateral sector of the cerebellum.

Перенесенная ишемия и последующая реперфузия оставляют глубокий структурно-функциональный след, который оказывает влияние на функционирование всех систем организма и определяет его дальнейшую жизнедеятельность. Первоначальное восстановление неврологического статуса отнюдь не является свидетельством полноценного выздоровления, поскольку имеются данные об отсроченном развитии психоневрологических нарушений у больных, перенесших терминальное состояние [1, 2, 3, 4]. Не вызывает сомнений важность всестороннего изучения патофизиологии постреанимационного процесса, в том числе и механизмов отклонений интегративной деятельности ЦНС как высшей формы адаптации организма к изменениям окружающей среды для разработки патогенетически обоснованной терапии постреанимационной болезни.

Целью данной работы было экспериментальное исследование феноменологии и механизмов

постреанимационных нарушений интегративной деятельности мозга с помощью комплексного изучения врожденных и приобретенных форм поведения, болевой чувствительности, физической выносливости, нейроморфологических, нейрохимических и биохимических изменений у крыс самцов, перенесших 12-мин остановку сердца с «кажущимся» восстановлением неврологического статуса.

### Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 130 самцах белых нелинейных крыс с начальной массой 200–250 г. Остановку кровообращения длительностью 12 мин у крыс, наркотизированных эфиром, вызывали внутриторакальным пережатием сосудистого пучка сердца [5]. Оживление животных проводили с помощью искусственной вентиляции легких воздухом и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением 0,1 мг/кг адреналина. Ежедневно в течение двух недель после перенесенной клинической смерти оценивали общее состояние и не-

врологический статус животных [6]. Через две недели после клинической смерти на фоне внешнего неврологического восстановления начинали исследование поведения животных. Тестирование повторяли через три месяца.

Комплексную оценку тревожно-фобического статуса крыс проводили по методу В. И. Родиной и соавторов [7], а также в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Метод В. И. Родиной и соавт. состоит из 9-ти тестов: определение латентных периодов спуска с высоты, прохождения через отверстие, выхода из «домика», выхода из центра открытого поля, оценка возникновения реакции пачения в ходе тестирования в открытом поле, оценка возникновения реакций пачения, затаивания, вокализации и прижимания ушей в ответ на действие руки экспериментатора. Указанные поведенческие реакции животных оценивали в баллах. Для характеристики тревожно-фобического состояния животного в целом использовали сумму баллов. «Приподнятый крестообразный лабиринт» состоит из двух открытых освещенных и двух закрытых темных перекрещивающихся деревянных рукавов ( $100 \times 150 \times 10$  см). При тестировании животное помещали в центр лабиринта и в течение 5 минут визуальную регистрировали следующие показатели: число заходов в светлые и темные отсеки лабиринта, вертикальную активность (число стоек-подъемов на задние лапы), число груминговых реакций, количество дефекаций (число болюсов), число выглядываний в открытые отсеки, число свешиваний и время, проведенное в открытых, освещенных отсеках. Нахождение животного в центре пересечения рукавов расценивалось как пребывание в освещенном отсеке.

Ориентировочно-исследовательскую реакцию животных исследовали в бесстрессорных условиях в тесте «РОДЭО-2» и в стрессогенных условиях в тесте «Открытое поле». Прибор «РОДЭО-2» позволяет по числу пересеченных сдвоенных инфракрасных лучей автоматически разделять фиксировать горизонтальную и вертикальную компоненты двигательной активности, а также число обследуемых отверстий в полу и крышке камеры (нижние и верхние норки). Размер камеры составляет  $47 \times 47 \times 27$  см, число отверстий — 16. Регистрацию активности (в условных единицах прибора) проводили в тишине и темноте каждые 30 с в течение 2 мин. «Открытое поле» представляет собой круглую арену диаметром 80 см с деревянным полом, расчерченным на секторы восьмью диаметрами и двумя концентрическими окружностями, находящимися на равном расстоянии друг от друга. Арена окружена стенкой высотой 40 см. При тестировании животное помещали в центр арены и визуальную оценивали горизонтальную и вертикальную двигательную активность, количество отходов от стенки и выходов в центр арены, груминг, число дефекаций. Тестирование проводили в течение 5 мин, причем через 3 мин после помещения животного в поле вместо обычной лампы накаливания (150 Вт) на одну минуту включали красную лампу (15 Вт), после чего восстанавливали исходный уровень освещенности.

Выработку условной пищевой реакции на место осуществляли в условиях 23-часовой пищевой депривации в стандартном Т-образном лабиринте (с длиной отсеков 30 см) в течение 4-х дней. Ежедневно животное помещали в лабиринт 5 раз на срок не более 3-х минут. В качестве подкрепления использовали хлебные шарики. В опытах фиксировали следующие показатели: латентный период (время от момента посадки до выхода из стартовой камеры); время реакции (время, прошедшее с момента достижения требуемого отсека лабиринта и взятия пищи); количество выполненных реакций (число случаев, когда животное находит подкрепление в течение 3-х минут тестирования); количество ошибок (число заходов в противоположный требуемому отсек лабиринта).

Выработку условного рефлекса активного избегания (УРАИ) проводили в специальной камере, пол которой представлял собой металлическую решетку, пропускающую электрический ток, а в одном из углов на высоте 15 см встроена пластмассовая полка. Задача заключалась в научении живот-

ного избегать раздражение электрическим током путем запрыгивания на полку во время подачи условного сигнала. Проводили 4 сеанса с интервалом 24 ч по 10 сочетаний условного и безусловного стимулов при каждом сеансе. В качестве условного раздражителя использовали звук звонка в течение 3 сек. Безусловный сигнал — ток — включали через 2 сек после прекращения действия условного стимула (величину тока подбирали индивидуально по визуальной поведенческой реакции на болевое раздражение). Интервал между раздражениями составлял 15–25 сек. В опыте фиксировали следующие показатели: количество выполненных реакций (число случаев, когда животное прыгает на полку после подачи условного раздражителя до подачи безусловного), число межсигнальных реакций (число прыжков на полку в интервале между подачей безусловного и условного раздражителей), коротколатентные реакции (число случаев, когда животное прыгает на полку в течение 1-2 сек после подачи безусловного раздражителя).

Уровень болевой чувствительности животных определяли с помощью тестов «отдергивание хвоста» и «горячая пластина». В тесте «отдергивание хвоста» болевое раздражение наносили погружением хвоста на глубину 5 см в горячую воду температурой  $56^\circ\text{C}$ . Время избавления от болевого раздражителя (время от момента погружения до отдергивания хвоста) регистрировали в течение 1 часа с интервалами в 10 минут; в качестве времени реакции принимали средний результат измерений. В тесте «горячая пластина» животное помещали на разогретую до  $53^\circ\text{C}$  металлическую поверхность. Регистрировали время реакции: время от момента посадки до первого облизывания задней лапы.

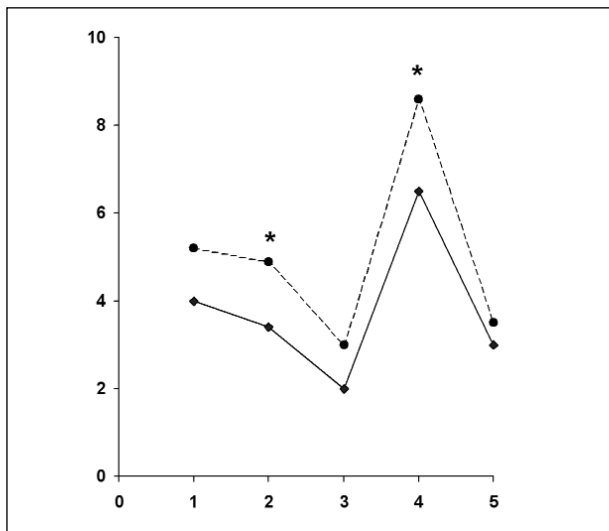
Оценку статической физической выносливости животных проводили с помощью теста «вертикальная сетка». При тестировании животное помещали на проволочную сетку (площадь  $30 \times 60$  см с ячейками  $1,5 \times 1,5$  мм) и регистрировали время с момента посадки до падения. Измерения проводили три раза подряд, для анализа использовали максимальное время удержания.

По окончании поведенческих тестов (через 4–5 месяцев после клинической смерти) животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом. Далее проводили морфометрический и нейробиохимический анализ определенных структур мозга, а так же исследовали гемические показатели биохимии.

С помощью метода дифференцированного морфометрического анализа [8] исследовали популяции клеток Пуркинье латеральной области мозжечка, нейроны V слоя сенсорной коры, пирамидные клетки секторов CA1 и CA4 гиппокампа у 10 контрольных и 10 реанимированных животных. Перечисленные области мозга были выбраны для морфометрического анализа на основании их высокой чувствительности к ишемическому воздействию. Клетки подсчитывали под микроскопом при увеличении  $\times 400$  на срезах, окрашенных кризолом фиолетовым по Нисслю или (для идентификации глиальных элементов) кислым фуксином. Определяли плотность распределения клеток на единицу площади коры или на 1 мм длины слоя клеток Пуркинье мозжечка и пирамидных нейронов гиппокампа. При этом идентифицировали нормальные — светлые и темные — и морфологически измененные клетки. Под «темными» понимали морфологически неизмененные нейроны с более темной окраской ядра и цитоплазмы. В группу «морфологически измененных» включали нейроны с различными видами патологии. Отдельно учитывали свободные нейроны и нейроны с сателлитной глией.

С помощью метода жидкостной хроматографии под высоким давлением с электрохимической детекцией [9] определяли содержание моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) во фронтальной коре и стриатуме у 7 контрольных и 7 реанимированных животных.

На биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus Roche в плазме крови определяли активность щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, содержание билирубина, креатинина, мочевины, холестерина,



**Рис. 1. Влияние 12-мин клинической смерти на поведение белых крыс в открытом поле.**

По оси абсцисс — время в мин; по оси ординат — вертикальная активность. Сплошная линия — интактные крысы ( $n=27$ ), пунктирная — реанимированные ( $n=27$ ). \* — отличия от интактных крыс ( $p < 0,05$ ).

триглицеридов, глюкозы, общего белка, кальция и железа у 13 контрольных и 10 реанимированных животных.

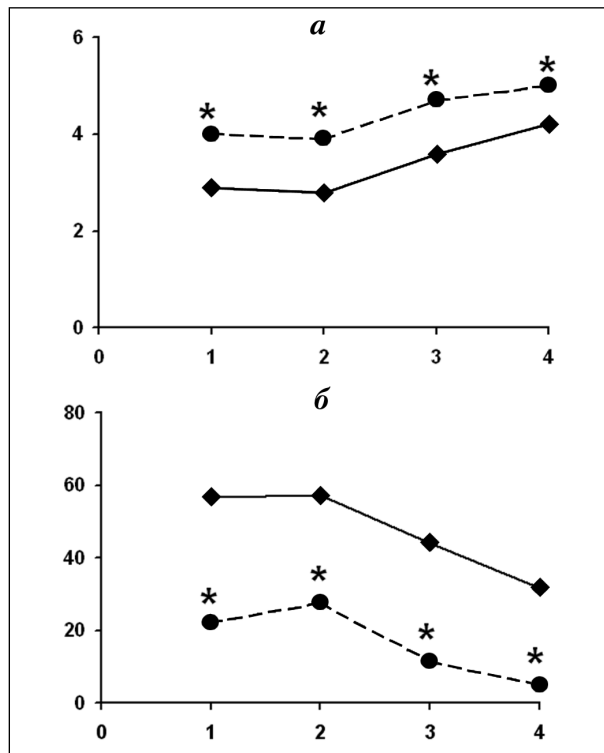
При обработке результатов вычислялись средние и стандартные отклонения массивов данных. При сравнении характеристик массивов использовались как параметрические (Стьюдента), так и непараметрические (Манна-Уитни, Фишера) критерии.

## Результаты исследования и обсуждение

В течение 2-х недель после перенесенной 12-минутной клинической смерти погибло 32,5 % животных. Внешнее исчезновение неврологического дефицита у выживших крыс отмечалось к 7–10 суткам после оживления.

Дальнейшее комплексное исследование различных форм поведения животных представляло собой 6 тестов, которые проводились последовательно в течение 4-х недель. Тестирование началось на 3-ей неделе и повторялось через три месяца после первого тестирования.

Оценка уровня тревожно-фобического статуса крыс в безальтернативных условиях [7] выявила значительное снижение индекса тревожности реанимированных животных по сравнению с контролем в течение всего периода наблюдения (на 31% и 33 %,  $p < 0,05$ ; через 2 недели и 3 месяца, соответственно). Напротив, при тестировании реанимированных крыс в условиях альтернативного выбора стратегии поведения в «приподнятом крестообразном лабиринте» обнаружено достоверное снижение числа заходов и времени, проведенного в светлом отсеке, на 27% и 26%, а также увеличение количества дефекаций по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), что характерно для высокого уровня тревожности.



**Рис. 2. Влияние 12-мин клинической смерти на поведение белых крыс в Т-образном лабиринте.**

По оси абсцисс — дни обучения; по оси ординат: а — количество выполненных реакций; б — латентный период. Сплошная линия — интактные крысы ( $n=27$ ), пунктирная — реанимированные ( $n=27$ ). \* — отличия от интактных крыс ( $p < 0,05$ ).

В ходе первого тестирования животных в стрессогенных условиях «открытого поля» обнаружено увеличение вертикальной компоненты двигательной активности реанимированных крыс по сравнению с контролем за время тестирования на ярком свете (первые 3 мин) и в момент переключения света на 4-й мин (рис. 1). Одновременно наблюдалось увеличение числа отходов от стенки и выходов в центр арены (в 2,2 и 3,3 раза,  $p < 0,05$ , соответственно) и снижение количества дефекаций (в 1,4 раза,  $p < 0,05$ ), а также достоверное увеличение горизонтальной и вертикальной двигательной активности на 4-й мин при смене освещенности по сравнению с первыми 3-мя минутами тестирования ( $p < 0,05$ ). Описанное усиление ориентировочно-исследовательской и двигательной активности у животных, перенесших остановку сердца, сохранялось и при повторном тестировании.

При тестировании животных в бесстрессорных условиях (прибор «РОДЭО-2») показатели суммарной величины вертикальной компоненты двигательной активности и числа обследованных отверстий в полу камеры за 3 минуты тестирования были достоверно повышены в группе реанимированных крыс (на 14% и 19%, соответственно,  $p = 0,05$ ). Повторное тестирование через 3 месяца выявило различия в темпах угасания двигательной активности в группах крыс. У контрольных животных отмеча-

лось достоверное уменьшение величины горизонтальной активности при втором тестировании по сравнению с первым (на 43 %,  $p < 0,05$ ), в то время как у реанимированных крыс снижение этого показателя было незначительным (на 11 %,  $p = 0,1$ ).

Все отмеченное выше указывает на изменение эмоционально-мотивационного статуса и повышенную реактивность реанимированных животных к новым условиям и особенно к стрессогенным факторам.

Результаты выработки условной пищевой реакции на место в Т-образном лабиринте свидетельствовали об ускорении процесса обучения у реанимированных животных по сравнению с контролем: было обнаружено достоверное увеличение количества выполненных реакций, снижение латентного периода выхода из стартовой камеры в течение 4-х дней обучения (рис. 2) и уменьшение времени реакции на 4-й день обучения (на 55 %,  $p < 0,05$ ). Повторное тестирование животных через три месяца показало, что ранее выработанный навык хорошо сохранился в контроле. Между тем, у реанимированных животных было выявлено ухудшение параметров обучения по сравнению с первым тестированием: наблюдалось снижение количества выполненных реакций (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ), повышение времени реакции и количества ошибок (в 3,9 раза и в 2,0 раза,  $p < 0,05$ , соответственно).

На протяжении выработки УРАИ у реанимированных животных обнаружено достоверно меньшее количество выполненных реакций (в 1,8–1,5 раза,  $p = 0,05$ ) при увеличении числа коротколатентных реакций (в 1,6–3,6 раза,  $p = 0,05$ ) на 1-й, 3-й и 4-й дни тестирования по сравнению с контролем, т. е. — ухудшение обучения. Количество межсигнальных реакций не различалось в группах. При воспроизведении навыка активного избегания через месяц наблюдалось достоверное уменьшение количества выполненных реакций и увеличение числа коротколатентных реакций в группе реанимированных крыс по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), а также была выявлена тенденция к снижению числа межсигнальных реакций ( $p_{\text{тмф}} = 0,08$ ). Изучение когнитивных функций после реанимации выявило противоположные изменения способности к обучению в зависимости от модальности условного стимула, а также нарушение воспроизведения памятного следа.

В ходе анализа статической компоненты физической выносливости животных было обнаружено, что через две недели после клинической смерти реанимированные крысы не отличаются от контроля по времени удержания на вертикальной сетке. Однако, в дальнейшем (через 3 месяца) у реанимированных крыс отмечалось существенное снижение этого показателя по сравнению

с контролем (на 44 %,  $p < 0,05$ ), что могло свидетельствовать о развитии миопатии.

Определение уровня болевой чувствительности животных проводили с помощью двух тестов: «отдергивание хвоста» и «горячая пластина». По времени реакции отдергивания хвоста реанимированные животные не отличались от контроля в течение всего периода наблюдения. Вместе с тем, в тесте «горячая пластина» было обнаружено резкое увеличение времени реакции в подопытной группе по сравнению с контролем как при первом, так и при втором тестировании (на 67 % и 65 %,  $p < 0,05$ , соответственно).

По окончании исследования поведения через 4,5 месяца после клинической смерти были проведены нейрохимический и морфометрический анализ некоторых образований мозга и биохимические исследования крови.

Оценка содержания биогенных аминов во фронтальной коре головного мозга выявила достоверное уменьшение содержания серотонина на 49 % ( $p < 0,05$ ) и тенденцию к уменьшению содержания норадреналина на 23 % ( $0,05 < p < 0,1$ ) у реанимированных животных по сравнению с контролем. Наряду с этим, в стриатуме животных, перенесших клиническую смерть, было обнаружено увеличение содержания дофамина и особенно серотонина (на 48 % и 105 %, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Морфометрический анализ пирамидных нейронов сектора СА4 гиппокампа, а также клеток V слоя сенсомоторной коры мозга не выявил различий между контрольными и реанимированными животными по общей плотности и составу этих нейрональных популяций. При этом, однако, были обнаружены существенные изменения нейронных популяций в секторе СА1 гиппокампа и в мозжечке. У реанимированных животных по сравнению с контролем отмечалось снижение общей плотности популяции пирамидных нейронов сектора СА1 гиппокампа (на 11%,  $p = 0,05$ ) вследствие уменьшения количества светлых клеток (на 20%,  $p = 0,05$ ) за счет снижения числа как свободных, так и имеющих сателлитную глию нейронов. В латеральной области мозжечка у реанимированных животных по сравнению с контролем, наблюдалось снижение общей плотности популяции клеток Пуркинье на 12,2% ( $p < 0,05$ ) вследствие уменьшения числа нормальных темных клеток и морфологически измененных нейронов (на 14,3 и на 26,3%, соответственно,  $p = 0,05$ ) за счет снижения как свободных, так и имеющих сателлитную глию нейронов.

Исследование 12 биохимических показателей плазмы через 4,5 месяца после реанимации по большинству из них не выявило достоверных различий по сравнению с возрастным контролем, что свидетельствовало об удовлетворительной компенсации состояния животных. Вместе с тем, у ре-



анимированных животных отмечалось увеличение содержания креатинина, холестерина в плазме и уменьшение концентрации железа на 34%, 30% и 49%, соответственно ( $p = 0,05$ ), а так же тенденция к нарастанию уровня глюкозы и общего кальция в плазме. Отсроченное постреанимационное уменьшение физической выносливости к статической нагрузке, сопряженное с увеличением уровня креатинина при нормальном содержании мочевины, подтверждает предположение о развитии миопатии. Одновременное увеличение уровня холестерина, глюкозы в совокупности с ранее полученными данными о постреанимационных нарушениях регуляции артериального давления и склонности к гипертонии [10], указывает на формирование факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Данные, полученные нами в экспериментах на животных, свидетельствуют о том, что наиболее уязвимой к воздействию клинической смерти является эмоционально-мотивационная сфера поведения крыс. Снижение уровня тревожности и выраженное усиление поведенческой активности наблюдались в течение, по крайней мере, 4-х месяцев постреанимационного периода, на основании чего можно говорить о существенном изменении эмоционального статуса реанимированных крыс в течение длительного периода времени. Причем было обнаружено, что эти изменения проявляются неодинаково в зависимости от экспериментальных условий. Так, в условиях стресса наблюдалось снижение тревожности, но в то же время, при наличии альтернативы (приподнятый крестообразный лабиринт) реанимированные крысы предпочитали находиться в более безопасных условиях. По данным литературы [11, 12] после временного двустороннего пережатия сонных артерий одновременно с системной гипотензией, изменения поведения мышей имели депрессивный характер.

Тестирование крыс через две недели после клинической смерти в бесстрессорных условиях (прибор «РОДЭО-2») выявило повышение ориентировочно-исследовательской реакции. Вместе с тем в стрессогенной обстановке (открытое поле) в этот же период аналогичные изменения поведения были наиболее выражены. Считается, что поведение животного при помещении в незнакомую обстановку определяется, в первую очередь, соотношением двух антагонистических мотиваций: исследовательской и оборонительной [13, 14]. Полученные результаты позволяют говорить о подавлении пассивно-оборонительной реакции у реанимированных крыс, в результате чего, по всей видимости, общий баланс мотиваций смещается в сторону активации ориентировочно-исследовательского поведения. Усиление поведенческой активности животных при попадании в новую ситу-

ацию считается характерным последствием перенесенной церебральной ишемии любого генеза и связывается с недостаточностью адаптационно-приспособительных процессов в ЦНС [4, 15, 16] и дисбалансом процессов возбуждения и торможения. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что при провокации реакции испуга путем резкой смены освещенности (на 4-й минуте тестирования в «открытом поле») двигательная реакция реанимированных крыс была более выражена, чем у интактных животных, что позволяет говорить о неспособности первых адекватно оценивать экспериментальную ситуацию. Сходная реакция была обнаружена у взрослых крыс, перенесших раннюю постнатальную гипоксию, в данном случае в качестве провоцирующего фактора использовалось изменение фонового звука [17].

Повторное тестирование животных через 3 месяца после остановки сердца обнаружило снижение двигательной активности крыс обеих экспериментальных групп как в стрессогенных, так и в бесстрессорных условиях. По всей видимости, это связано с угасанием ориентировочно-исследовательской реакции вследствие запоминания животными обстановки, в которую их помещали при предыдущем тестировании [18]. Однако в группе реанимированных крыс этот процесс был значительно менее выражен, что свидетельствует об ослаблении способности крыс к запоминанию конкретной экспериментальной ситуации в результате перенесенной клинической смерти. Наши данные подтверждают известные сведения о нарушении процесса хабиутации, т. е. привыкания к новым условиям, у животных, подвергшихся церебральной ишемии или клинической смерти [19].

Снижение уровня тревожности реанимированных крыс оказало существенное влияние на процесс выработки пищедобывательного навыка в Т-образном лабиринте. Известно, что формирование условного рефлекса на место с пищевым подкреплением определяется соотношением пищедобывательной и пассивно-оборонительной мотиваций, причем доминирование первой является необходимым условием для запуска соответствующего поведенческого акта [20]. Оценка уровня пищевой мотивации крыс не выявила отличий между интактными и реанимированными животными. В то же время у крыс, перенесших остановку сердца, обнаружено резкое снижение латентного периода выхода из стартовой камеры Т-образного лабиринта, что чаще всего трактуется, как подавление пассивно-оборонительной мотивации [21]. Таким образом, в данной ситуации в результате смещения баланса мотиваций начинает превалировать пищедобывательное поведение, что и приводит к ускорению выработки навыка, а именно к увеличению количества выполненных реакций. Однако полученные данные отнюдь не свидетельствуют об

улучшении когнитивных функций ЦНС в постреанимационном периоде. Благодаря повышенной ориентировочно-исследовательской реакции животное, беспорядочно перемещаясь по относительно небольшому лабиринту, может случайно достичь подкрепляющего отсека и, таким образом, выполнить реакцию. В пользу этой точки зрения говорит отсутствие отличий от контроля по времени выполнения реакции в первые три дня опыта и ухудшение воспроизведения ранее приобретенного навыка при повторном тестировании через 3 месяца. Ослабление когнитивных функций, ухудшение способности к закреплению и извлечению памятного следа считаются характерными последствиями перенесенной ишемии головного мозга различной этиологии [11, 22, 23].

При обучении животных в тесте с отрицательным подкреплением наблюдалась прямо противоположная картина: у реанимированных крыс наблюдалось значительное ухудшение выработки условного рефлекса активного избегания. При выработке навыка активного избегания доминирующей является пассивно-оборонительная мотивация. Ее угнетение у реанимированных крыс приводит к ухудшению способности к обучению в данном тесте. Наряду с этим, снижение числа выполненных реакций при увеличении числа коротколатентных говорит о том, что крысы выучивались избавлению от удара током, но не избеганию его в ответ на условный сигнал, то есть, после реанимации уменьшается способность животных вычленять значимый стимул и связывать его с отрицательным подкреплением.

Таким образом, в постреанимационном периоде изменение эмоционального статуса и баланса мотиваций, повышенная реактивность к стрессогенным факторам у животных оказывает существенное влияние на формирование условно-рефлекторного поведения. В частности, снижение тревожно-фобического статуса реанимированных крыс приводит к уменьшению способности выработки условного рефлекса в том случае, когда основной компонентой в формировании навыка служит оборонительная мотивация и необходимо четкое выделение значимого сигнала. Вместе с тем, это облегчает выработку условного рефлекса с положительным подкреплением, в основе которого лежит пищедобывательное поведение и пусковым сигналом является сама обстановка лабиринта. В пользу нашего предположения свидетельствуют полученные ранее данные [24] об уменьшении объема одновременно усваиваемой информации у крыс, перенесших 10-мин клиническую смерть.

Исследование болевой чувствительности реанимированных животных не выявило отличий от контроля в тесте «отдергивания хвоста», вместе с тем этот показатель был резко снижен в тесте

«горячая пластина». Однако стоит отметить, что по данным И. Б. Харченко [10] в тесте «отдергивания хвоста» у реанимированных животных наблюдалось увеличение времени реакции при тестировании на ранних этапах оживления. Можно полагать, что к 6-ой неделе постреанимационного периода происходит частичное восстановление некоторых рефлекторных актов животных, преимущественно реализующихся не на центральном уровне нервной системы. Известно, что рефлекслизания лап является сложной поведенческой реакцией, которая реализуется через высшие центры головного мозга, в отличие от рефлекса отдергивания хвоста, который замыкается на уровне спинного мозга [21, 25]. У реанимированных животных, по-видимому, нарушается субъективная оценка значимости болевого стимула на высших уровнях центральной нервной системы.

Проведенное нами мультипараметрическое исследование поведения реанимированных крыс на протяжении 5 месяцев позволило выявить некоторые общие закономерности и особенности нарушения интегративной деятельности мозга. Показано, что наиболее уязвимой к воздействию глобальной ишемии оказывается эмоционально-мотивационная сфера с неоднозначными изменениями поведения в зависимости от экспериментальных условий. Общей закономерностью можно считать повышение реактивности на стрессогенные и эмоциональные стимулы, а также неадекватное восприятие незнакомой обстановки. В условиях неизбежного стресса наиболее выражены гиперактивация двигательной и ориентировочно-исследовательской реакции и снижение тревожно-фобического статуса животных. Напротив, в бесстрессорной обстановке и особенно при наличии альтернативы в экспериментальных условиях, профиль поведенческой реакции реанимированных крыс иной и даже может характеризоваться усилением пассивно-оборонительной реакции. Существует различие и в изменении мнестических функций реанимированных животных в зависимости от знака подкрепления и наличия стрессогенного компонента во время процесса обучения. Их нарушение сильнее в случае, когда основной компонентой в формировании навыка служит оборонительная мотивация и необходимо четкое выделение значимого сигнала.

Существенно, что похожие изменения когнитивного статуса наблюдаются в постреанимационном периоде и у пациентов, перенесших клиническую смерть. Нейропсихологическое обследование людей, переживших внегоспитальную остановку сердца, показало, что у 50 % пациентов расстройства внимания, ориентации, резкие смены настроения, нарушения памяти сохраняются, по крайней мере, в течение 6 месяцев постреанимационного периода [23, 26, 27].

Описанные изменения профиля поведенческих реакций и когнитивных функций животных, перенесших клиническую смерть, указывают на длительные нарушения интегративно-пусковой деятельности мозга в виде изменений эмоциональной реактивности, возбудимости, восприятия и оценки окружающей среды, в основе которых лежит сложное, меняющееся во времени взаимодействие патологических и адаптивно-компенсаторных процессов в мозге и организме в целом. Эти функциональные отклонения сопряжены с изменениями содержания биогенных аминов и нейродегенеративными нарушениями в отдельных образованиях мозга.

По данным ряда работ [12, 28, 29] высокая активность серотонинергической системы снижает уровень тревожности и приводит к повышению эмоциональности крыс. Вместе с тем, авторы приводят данные о том, что при высоком уровне содержания норадреналина в мозге эмоциональное напряжение животных уменьшается. Как было описано выше, реанимированные крысы характеризуются повышением уровня серотонина и дофамина в стриатуме и снижением уровня серотонина и норадреналина в коре головного мозга. Здесь стоит отметить, что стриатум является координирующей структурой в процессах формирования целенаправленного поведения [30]. В целом в отдаленном постреанимационном периоде наблюдаются выраженные изменения активности нейромедиаторных моноаминергических систем мозга.

В этот же период отмечалось снижение общей плотности и изменение состава популяции пирамидных нейронов сектора СА1 гиппокампа и клеток Пуркинье латеральной области мозжечка. Существенно, что в сенсомоторной области коры головного мозга не было обнаружено отклонений. Можно полагать, что постреанимационные нарушения интегративной деятельности мозга связаны, прежде всего, с нейрохимическими и структурными изменениями в подкорковых образованиях, контролирующих двигательные функции организма, его эмоциональное состояние и сенсорную афферентацию, а также принимающих непосредственное участие в формировании

целенаправленного поведенческого акта. Одновременно формируются и общесистемные нарушения в виде миопатии и появления трех факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии (атерогенеза, сахарного диабета и гипертензии).

В целом, обнаруженные нами постреанимационные структурно-функциональные нарушения в ЦНС и в организме являются результатом сложного взаимодействия адаптивных и патологических процессов и отражают степень и различные формы компенсации и субкомпенсации состояния. В этих условиях существует повышенная уязвимость мозга, когда неадекватные и, тем более, патогенные воздействия могут явиться причиной декомпенсации состояния и развития отсроченных психо-неврологических осложнений.

## Выводы

1. В постреанимационном периоде у животных, перенесших длительную клиническую смерть, наиболее уязвимой является эмоционально-мотивационная сфера поведения, что проявляется в повышенной реактивности организма к новым условиям и особенно стрессогенным факторам.

2. На фоне внешне восстановленного неврологического статуса у животных выявлены: снижение уровня тревожности, усиление ориентировочно-исследовательской реакции, ускорение выработки пищедобывательного рефлекса и нарушение выработки условного рефлекса активного избегания, нарушение воспроизведения ранее выработанного навыка, снижение болевой чувствительности и физической выносливости.

3. Через 4–5 месяцев после перенесенной клинической смерти наблюдалось повышение содержания дофамина и серотонина в стриатуме, снижение уровня серотонина и норадреналина в коре головного мозга, выпадение пирамидных нейронов в секторе СА1 гиппокампа и клеток Пуркинье в латеральной области мозжечка.

4. Одновременно отмечаются проявления миопатии и формирование факторов риска сердечно-сосудистой патологии.

## Литература

1. Алексеева Г. В. Неврологические нарушения в отдаленном периоде после терминальных состояний. Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1979; 79 (8): 998–1001.
2. Гурвич А. М., Алексеева Г. В., Семченко В. В. Постреанимационная энцефалопатия (патогенез, клиника, профилактика и лечение). Омск; 1996.
3. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987.
4. Gerhardt S. C., Boast C. A. Motor activity changes following cerebral ischemia in gerbils are correlated with the degree of neuronal degeneration in hippocampus. Behav. Neurosci. 1988; 102: 301–303.
5. Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Пат. физиол. и эксперим. тер. 1982; 3: 78–80.
6. Лысенков С. П., Корпачев В. Г., Тель Л. З. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть. В кн.: Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний. Новосибирск. 1982. 8–13.
7. Родина В. И., Крупина Н. А., Крыжановский Г. Н., Окнина Н. Б. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс. Журн. высш. нерв. деят. им. Павлова. 1993; 43 (5): 1006–1011.
8. Аврущенко М. Ш. Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. Анестезиология и реаниматология. 1994; 5: 41–44.
9. Шилова О. Б., Ковалев Г. И., Корочкин Л. И., Полетаева И. И. Уровень моноаминергических медиаторов и их основных метаболитов в гиппокампе и стволе мозга у крыс после введения адренокортикотропного гормона (АКТГ(4-10)). Бюл. эксперим. биологии и мед. 1998; 126 (9): 350–352.

10. Харченко И. Б. Отставленные изменения регуляции артериального давления и реактивности сосудов у крыс после перенесенной остановки кровообращения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 1996.
11. Hattori K., Lee H., Hurn P. D., et al. Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice. *J Stroke*. 2000; 31 (8): 1939–1944.
12. Kato M., Iwata H., Katayama T., et al. Possible therapeutic effect of T-794, a novel reversible inhibitor of monoamine oxidase-A, on post-stroke emotional disturbances, assessed in animal models of depression. *Biol Pharm Bull*. 1997; 20 (4): 349–353.
13. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991.
14. Маркель А. М. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля». *Журн. высш. нерв. деят. им. Павлова*. 1981; 31 (2): 301–307.
15. Hara H., Sukamoto T., Kogure K. Mechanism and pathogenesis of ischemia-induced neuronal damage. *Prog. in Neurobiol*. 1993; 40: 645–670.
16. Mileson B. E., Schwartz R. D. The use of locomotor activity as a behavioral screen for neuronal damage following transient forebrain ischemia in gerbils. *Neurosci. Lett*. 1991; 128: 71–76.
17. Mileson B. E., Schwartz R. D. The use of locomotor activity as a behavioral screen for neuronal damage following transient forebrain ischemia in gerbils. *Neurosci. Lett*. 1991; 128: 71–76.
18. Титов С. А., Каменский А. А. Роль ориентировочной и оборонительной компонент в поведении белых крыс в условиях «открытого поля». *Журн. высш. нерв. деят. им. Павлова*. 1980; 30 (4): 704–709.
19. Amano M., Hasegawa M., Hasegawa T., Nabeshima T. Characteristics of transient cerebral ischemia-induced deficit on various learning and memory tasks in male Mongolian gerbils. *Japan. J. Pharmacol*. 1993; 63: 469–477.
20. Маклакова А. С., Дубынин В. А., Назаренко И. В. и др. Действие бета-казоморфина-7 на различные виды обучения белых крыс. *Бюл. эксперим. биологии и мед.* 1995; 12 (11): 499–502.
21. Ashmarin I. P., Levitskaya N. G., Antonova L. V., et al. The neurotropic activity of structural analog of ACTH(5-7). *Regul. Peptides*. 1994; 51: 49–54.
22. Mori K., Togashi H., Ueno K. I., et al. Aminoguanidine prevented the impairment of learning behavior and hippocampal long-term potentiation following transient cerebral ischemia. *Behav Brain Res*. 2001; 120 (2): 159–168.
23. Sauve M. J., Doolittle N., Walker J. A., et al. Factors associated with cognitive recovery after cardiopulmonary resuscitation. *Am. J. Crit. Care*. 1996; 5 (2): 127–139.
24. Заржецкий Ю. В. Нейрофизиологические механизмы интегративной деятельности мозга крыс в постреанимационном состоянии. // Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М; 2004.
25. Borszer G. S., Liehtman A. H., Hughes H. C. Comparison of escape and tail flick thresholds in the rat: a psychophysical analysis of morphine hypoalgesia. *Physiol. Behav*. 1990; 47 (5): 1017–1022.
26. Drysdale E. E., Grubb N. R., Fox K. A., O'Carroll R. E. Chronicity of memory impairment in long-term out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2000; 47 (1): 27–32.
27. Grubb N. R., O'Carroll R., Cobbe S. M., et al. Chronic memory impairment after cardiac arrest outside hospital. *BMJ*. 1996; 313 (7050): 143–146.
28. Базян А. С. Взаимодействие медиаторных и модуляторных систем мозга и их роль в развитии психофизиологических и психопатологических изменений. *Успехи физиол. наук*. 2001; 32 (3): 3–22.
29. Кулагин Д. А., Болондинский В. К. Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности у крыс в условиях незнакомой обстановки. *Успехи физиол. наук*. 1986; 17 (1): 92–109.
30. А. С. Батуев (ред.). Физиология поведения. Нейробиологические закономерности. Наука; 1987.

Поступила 23.12.04